



ENTRESTO

P.2

ROR et autisme

P.2

« Tout ce qui  
s'injecte peut se  
boire ! » Intox  
ou info ?

P.4

*Bis repetita* ou  
quand la  
réintroduction du  
médicament  
permet le  
diagnostic !

P.5

Abonnez-vous à notre bulletin sur  
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

 S'ABONNER

## L'énigme du mois

Une patiente de 71 ans avec des antécédents de diabète, angor et hypertension artérielle (HTA) est traitée par VOTRIENT® (pazopanib) pour un cancer du rein avec métastases pulmonaires et osseuses. Deux mois et demi après le début du traitement, elle présente une HTA de grade 3 et fait un accident vasculaire cérébral.

Qu'en pensez-vous ?

Dr Claire Filloux

## e-PICIM

Pharmacovigilance | Contre-Indications | Interactions Médicamenteuses

*Pharmaciens, Médecins, Internes en médecine et pharmacie, Etudiants en 6<sup>e</sup> année de pharmacie... Vous souhaitez optimiser et sécuriser la dispensation ou vos prescriptions médicamenteuses, renforcer vos connaissances pharmacologiques pour garantir le bon usage du Médicament ?*

*Jetez-vous à l'eau ! Les candidatures au DU e-PICIM (3<sup>e</sup> édition) sont ouvertes, formation majoritairement en e-learning incluant 2 séminaires présentiels, l'occasion d'échanges, d'ateliers et d'une conférence débat.*

*Ne tardez pas : seulement 40 places disponibles !*

Retrouvez toutes les informations ici : <https://ucloud.unilim.fr/public/epicim>

## ENTRESTO : ne pas associer aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Marie-Laure Laroche (remerciements au CRPV de Toulouse)

L'ENTRESTO est une association du valsartan, un antagoniste de l'angiotensine II (ARA II) et du sacubitril, un pro médicament dont le métabolite inhibe la néprilysine, une enzyme dégradant les peptides natriurétiques, l'adrénomédulline, la bradykinine, la substance P, le Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) et l'angiotensine (1-7). Il est le premier inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (« Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibitor », ARNI). Ses effets pharmacodynamiques sont donc une vasodilatation, une augmentation de la diurèse et de la natriurèse, une majoration de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal avec inhibition de l'activité des systèmes rénine angiotensine aldostérone et orthosympathique. L'essai clinique pivot (PARADIGM-HF) dans l'insuffisance cardiaque chronique a montré une baisse significative de la mortalité versus l'énalapril seul. Il est indiqué « chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite ( $\leq 35\%$ ) ». Son SMR est « important » et l'ASMR de niveau IV («mineur»).

Le second suivi de Pharmacovigilance de ses effets indésirables (EI) survenus en France du 1er juin 2017 au 31 août 2018, réalisé par le Centre de Pharmacovigilance de Toulouse, a retrouvé les principaux EI déjà décrits dans le premier suivi : hypotension artérielle (qui est l'EI le plus fréquent), altération de la fonction rénale, prurit, diarrhées, toux, hyperkaliémies et angioœdèmes. Dans ce suivi, une dizaine de cas d'interactions médicamenteuses avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ont été notifiées avec un non-respect de la période de wash-out obligatoire entre l'arrêt d'un IEC et l'initiation de l'ENTRESTO ou encore pour association d'ENTRESTO avec un IEC.

Nous souhaitons rappeler le risque accru d'angioœdème en cas d'association d'ENTRESTO avec un IEC (association contre-indiquée) et l'absolue nécessité de respecter le délai de 36 heures entre la dernière prise d'IEC et l'initiation d'ENTRESTO ou entre l'arrêt d'ENTRESTO et la reprise d'IEC.

---

## ROR et autisme : histoire d'une fraude scientifique aux conséquences désastreuses

Dr Hélène GENIAUX

La rougeole continue de faire des ravages dans le monde avec notamment une recrudescence de cas de rougeole dans plusieurs pays européens (1) et une épidémie aux Etats-Unis. Pourtant un vaccin particulièrement efficace existe et constitue la seule protection individuelle et collective contre la rougeole (2). Alors que vient de s'achever la semaine européenne de la vaccination (24 au 30 avril 2019), la couverture vaccinale n'est pas optimale.

Pourquoi ? Revenons sur l'histoire d'une fraude scientifique à l'heure où les *fakenews* font rage notamment sur les réseaux sociaux et alors que le vaccin ROR a été rendu obligatoire pour les enfants nés après le 1<sup>er</sup> janvier 2018.

Pour comprendre, il faut revenir en 1998, quand *The Lancet* publie une étude (3) remettant en cause l'innocuité du vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR). L'étude porte sur 12 enfants et conclut que le vaccin ROR est responsable d'un tableau combinant un autisme et des troubles digestifs (« autistic enterocolitis »). L'auteur, le chirurgien britannique Andrew Wakefield, organise à cette occasion, une conférence de presse et appelle les parents à immuniser leurs enfants avec un vaccin monovalent contre chacune des trois maladies, qu'il déclare moins dangereux que le vaccin combiné. Dès 1998, on assiste au Royaume-Uni à une baisse importante de la couverture vaccinale du ROR et une résurgence de la rougeole (4).

Cette polémique s'est largement répandue, dépassant les frontières britanniques.

Elle persiste encore aujourd'hui dans de nombreux esprits alors que des dizaines d'études épidémiologiques et physiopathologiques n'ont jamais mis en évidence de lien entre vaccin ROR et autisme (5) et qu'une enquête d'investigation a démontré qu'il s'agissait d'une véritable fraude scientifique. L'article a été désavoué ou « retracted » par le Lancet en 2010.

- Les données étaient frauduleuses : les enfants ne présentaient pas de lésions digestives, le délai entre la vaccination et les signes d'autisme n'était pas celui rapporté par les parents, et leur inclusion dans l'étude résultait de la volonté de leurs parents de poursuivre le fabricant du vaccin
- Wakefield était rétribué par un cabinet d'avocats, dans le but d'asseoir une corrélation entre la vaccination et une maladie, facilitant ainsi la mise en œuvre d'une plainte à grande échelle
- Wakefield prévoyait de commercialiser un test de dépistage pour « l'entérocolite autistique », dont la rentabilité était estimée à plusieurs dizaines de millions de livres par an.

Une récente étude danoise de grande ampleur parue dans « Annales of Internal Medicine » en Mars 2019 (6) vient s'ajouter aux études précédentes : le vaccin ROR n'augmente pas le risque d'autisme. Cette étude de cohorte réalisée chez plus de 650 000 enfants nés entre 1999 et 2010 et suivis jusqu'en 2013 a comparé la survenue d'autisme chez des enfants vaccinés et non vaccinés. Elle démontre que la vaccination contre la rougeole-oreillons-rubéole n'augmente pas le risque d'autisme (HR : 0,93 IC 95% [0,85 -1,02]), ne déclenche pas l'autisme chez les enfants ayant des facteurs de risque (familiaux ou environnementaux) et n'est pas associée à des clusters (ou regroupement) temporels de cas d'autisme après vaccination.

#### Rougeole : la situation en France au 5 juin 2019 (7)

Depuis le 1er janvier 2019, 1453 cas de rougeole ont été déclarés (vs 2399 cas sur la même période en 2018), dont 439 (30%) hospitalisés (19 en réanimation), 107 cas (7%) compliqués de pneumopathie, 2 cas d'encéphalite dont 1 décès (encéphalite subaiguë chez un sujet immunodéprimé).

La circulation du virus de la rougeole s'est intensifiée, avec 115 cas (en moyenne) au cours des semaines S18 à S21, contre 75 cas (en moyenne) lors des 8 semaines précédentes.

86 % des cas sont survenus chez des sujets non ou mal vaccinés (sur un total de 1011 cas, âgés de plus d'un an et nés depuis 1980, et pour lesquels le statut vaccinal était connu).

#### Références :

- (1) Ministère de la Santé et des solidarités. Information rougeole. Mars 2019 <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/rougeole/article/la-rougeole>
- (2) Vaccination Info Service. Rougeole <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-Leurs-vaccins/Rougeole>
- (3) Wakefield A et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet. 1998 Feb 28;351(9103):637-41 [RETRACTED]
- (4) Vaccination Info Service. Histoire d'une polémique : vaccin ROR et autisme. Avril 2018 <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Autisme>
- (5) Taylor L et al. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. Vaccine. 2014 ;32:3623-9
- (6) Hviid A et al. Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study. Ann Intern Med. 2019 Mar 5. doi: 10.7326/M18-2101. [Epub ahead of print]
- (7) Santé Publique France. Bulletin épidémiologique rougeole. Données de surveillance au 5 juin 2019. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole/Points-d-actualites/Bulletin-epidemiologique-rougeole.-Donnees-de-surveillance-au-5-juin-2019>

## « Tout ce qui s'injecte peut se boire ! » Intox ou info ?

Dr Muriel GRAU

Aurait-on idée d'administrer par voie entérale une chimiothérapie ? Et l'insuline, ou la CALCIPARINE ? Pourtant, le confort pour les patients paraîtrait indéniable.

Il n'existe que peu d'information dans la littérature à ce sujet. Cependant administrer un produit injectable par voie orale peut comporter des risques.

L'incompatibilité entre ces voies (parentérale, entérale) a plusieurs origines :

- Modification d'efficacité du traitement : deux paramètres sont à prendre en compte
  - La biodisponibilité différente : utilisation de sel ou de pro-drogue (forme ester) pour rendre le principe actif soluble ou non selon la voie d'administration (exemple de la dexaméthasone : sous forme acétate par voie orale, sous forme phosphate sodique pour la voie injectable).
  - La dégradation du principe actif en milieu acide : certains principes actifs instables en milieu acide, nécessitent un enrobage gastro-résistant lors d'une administration par voie orale/entérale afin d'éviter leur destruction par le pH de l'estomac (exemple de l'ésoméprazole : sous forme de sel de magnésium pour la voie orale, et sous forme sodique pour la voie injectable).
- Intolérance gastro-intestinale :
  - les solutions hyperosmolaires ne sont pas bien tolérées par voie orale et/ou entérale avec une différence entre ces voies :
    - >1000 mosm/kg pour la voie orale, sondes nasogastriques : constriction du pylore potentiellement responsable de nausées, vomissements et crampes (avec retard de la vidange gastrique) ; effet d'autant plus marqué que le volume ingéré est important.
    - >300 mosm/kg pour la voie entérale (>600 mosm/kg pour les sondes duodénales et jéjunales) potentiellement responsables d'intolérances digestives et diarrhées osmotiques.
  - Les pH extrêmes (< 4 ou > 8) sont à risques de brûlure de la bouche et du tube digestif. Il existe aussi en cas d'administration entérale, un risque d'incompatibilité avec la nutrition entérale avec obturation de la sonde entérale par précipitation des protéines de la nutrition.
  - Certains excipients utilisés pour la voie injectable peuvent être agressifs pour le tube digestif (irritation de la muqueuse) ou toxiques pour certaines classes d'âge (exemple l'amiodarone ou l'alcool benzylique pour les moins de 3 ans).

En pratique, avant d'envisager une telle pratique, quelques recommandations sont à suivre :

- S'assurer qu'il n'existe pas d'autres alternatives.
- S'assurer que les paramètres physico-chimiques du produit sont compatibles avec la voie entérale.

Référence:

Hôpitaux Universitaires de Genève-Administration de produits injectables par voie orale ou entérale- Mai 2018- disponible sur <http://pharmacie.hug-ge.ch/>

# Bis repetita ou quand la réintroduction du médicament permet le diagnostic !

Dr Hélène GENIAUX

## Cas 1 : Flush après une injection de corticoïdes

Mme P 46 ans a reçu une injection péri articulaire de CELESTENE (bétaméthasone) pour une tendinite. Elle signale la survenue, 24 heures après l'injection, d'un érythème facial et du décolleté, une sensation de chaleur intense au niveau du visage, sans œdème, sans prurit. Les symptômes régressent spontanément dans la journée. Elle rapporte que 2 ans plus tôt, alors qu'elle était sous NIFLURIL (acide niflumique) et après une injection de corticoïdes : elle avait présenté le même effet. Une hypersensibilité aux AINS avait été évoquée ...

Les manifestations allergiques dues aux corticoïdes par utilisation locale ou systémique sont rares mais bien connues : réaction d'hypersensibilité retardée avec des lésions d'eczéma ou réaction d'hypersensibilité immédiate avec urticaire et/ou choc anaphylactique.

Les réactions non allergiques comme les flushs sont peu rapportées dans la littérature. Leur méconnaissance expose à un diagnostic erroné d'allergie aux corticoïdes. Il s'agit de réactions vasomotrices transitoires, de survenue brutale, caractérisées par un érythème intense du visage s'étendant fréquemment au décolleté, à la nuque, la partie haute du tronc et la racine des membres supérieurs (1). Cet érythème s'accompagne d'une sensation de chaleur intense, parfois d'œdème et de signes généraux.

L'incidence de survenue de ces bouffées vasomotrices au cours des injections de corticoïdes a principalement été étudiée en rhumatologie. Elle est très variable selon les auteurs : de 0,8 à 40 % (2-3). Sur le plan clinique, ces flushs prédominent à la face, surviennent le plus souvent de façon retardée de 2 à 48 heures après l'injection du corticoïde. Des réactions plus précoces sont également possibles. La durée des manifestations vasomotrices varie de 12 heures à trois ou quatre jours. Il existe une prédominance féminine dans l'étude prospective de Patrick : 3,4 femmes pour un homme (3). Le changement de molécules ne semble pas éviter la récurrence de ces flushs lorsque des administrations itératives de corticoïdes ont été nécessaires, mais il peut en diminuer l'importance (1). L'administration d'antihistaminiques pourrait raccourcir la durée d'évolution.

Chez cette patiente, au vu du délai d'apparition (dans les 24 h), à deux reprises après administrations de corticoïdes, l'implication du corticoïde fait peu de doutes. Il semble peu opportun d'envisager un bilan allergologique.

### Références :

- (1) Pecquet C Allergies médicamenteuses Pseudoallergie et flush aux corticoïdes Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique 2002 ; 42 : 61-63
- (2) DeSio J et al. Facial flushing and/or generalized erythema after epidural steroid injection. Anesth Analg 1995 ; 80 : 617-9.
- (3) Patrick M et al. Facial flushing after intra-articular injection of steroid. Br Med J 1987 ; 295 : 1380.

## Cas 2 : Des douleurs abdominales et rétro-sternales chez un patient cholecystectomisé après prise de codéine

Monsieur R, 38 ans, cholécystectomisé, rapporte à son médecin une douleur épigastrique, des spasmes abdominaux et une douleur thoracique rétro-sternale importante à la suite de la prise d'une association paracétamol/codéine. A la reprise du traitement, il présente des symptômes similaires, avec une intensité plus faible. Le médecin s'interroge sur l'implication du médicament.

La codéine est bien connue pour être à l'origine de syndromes douloureux abdominaux aigus de type biliaires ou pancréatiques, notamment chez les patients cholécystectomisés (1). L'hypothèse émise est que la morphine (et ses dérivés) diminuent le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales et augmentent le tonus des fibres circulaires, ce qui provoque un spasme des sphincters (pylore, sphincter d'Oddi par exemple). Après une cholécystéctomie, la vésicule biliaire ayant été retirée, une augmentation soudaine de la pression biliaire dans le cholédoque peut ainsi survenir et entraîner la survenue de douleurs abdominales apparaissant par crises. (1-4) En augmentant la pression des sphincters biliaires et pancréatiques, la codéine pourrait aussi être à l'origine de pancréatites aiguës. Plusieurs cas ont été rapportés, chaque fois dans un délai maximum de 3h après la prise de codéine et avec une augmentation significative des taux d'amylase et de lipase. Dans 3 des 4 cas rapportés, la réapparition de la pancréatite aiguë était survenue à la réintroduction du traitement. (2,4)

Au total, chez ce patient cholécystéctomisé, l'imputabilité de la codéine dans l'apparition d'une douleur rétro-sternale et de spasmes digestifs semble possible au regard de la pharmacologie de la molécule et de la chronologie des événements (notamment la récurrence de l'effet indésirable lors de la réintroduction du traitement). Il convient donc d'éviter chez ce patient la prise de codéine.

### Références :

- (1) Base de données publique des médicaments
- (2) Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs. Amsterdam; Boston; 2006.
- (3) Cholécystéctomie et médicaments opioïdes. Pharmacovigilance d'Ile de France. Disponible sur <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/detail/items/374.html>. Accès en date du 23/01/19
- (4) Micromedex 2.0. 2018. Truven Health Analytics Inc

## REPONSE A

### QUESTION :

Une femme enceinte, à un terme de 10 semaines d'aménorrhée, se plaint d'une toux irritative, non productive, isolée, entraînant un inconfort important.

Faut-il la traiter ?

Quels traitements sont utilisables ?



### REPONSE :

Chez la femme enceinte, quel que soit le terme de la grossesse, il faut dans un premier temps rechercher l'origine de la toux et savoir reconnaître des signes de gravité.

Après évaluation, si la toux est peu intense et sans signes de gravité, on ne prescrit pas de médicament, on conseille des bonbons au miel, des boissons chaudes.

Si la toux est très intense, invalidante, source de réveils nocturnes ou entraîne des contractions, etc. mais sans signes de gravité (fièvre, infection pulmonaire, infection virale, asthme...), il pourra éventuellement être prescrit un traitement court par antitussif dérivé morphinique d'action centrale sous forme de sirop, sans alcool, à posologie usuelle, contenant de la codéine seule ou du dextrométhorphan seul.

Attention à l'approche du terme, leur utilisation peut être à l'origine chez le nouveau-né de signes d'imprégnation (sédation, détresse respiratoire) et par la suite d'un syndrome de sevrage.

Les sirops homéopathiques, dont l'efficacité n'est pas prouvée, les sirops à base de plantes, dont l'innocuité n'est pas prouvée, les sirops antitussifs d'action périphérique, anti-histaminiques, anticholinergiques dont l'efficacité et/ou l'innocuité ne sont pas prouvées, sont à proscrire.

#### Références :

Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment. Third edition. Elsevier. 2015*

Jonville-Béra A-P, Vial T. *Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque. Elsevier Masson; 2012.*

Dr Anne Coubret

Déclarez-nous vos effets indésirables sur  
[www.pharmacovigilance-limoges.fr](http://www.pharmacovigilance-limoges.fr)

NOTRE SITE INTERNET : [www.pharmacovigilance-limoges.fr](http://www.pharmacovigilance-limoges.fr)

Pour se désinscrire de la lettre d'information - [www.pharmacovigilance-limoges.fr/se-desabonner](http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/se-desabonner)

Conformément à loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

Ces droits peuvent être exercés à tout moment à l'adresse de messagerie suivante : [pharmacovigilance@chu-limoges.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr)



Centre régional de  
**PHARMACOVIGILANCE**  
de Limoges

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).

## CONTACT

CRPV de Limoges - Hôpital Dupuytren - CHU -  
Centre de Biologie et de Recherche en Santé  
2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges  
Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98



Courriel :

[pharmacovigilance@chu-limoges.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr)